

1 *Simulierte Konzentrationsverteilung in der Geometrie der Cochlea*

SIMPHONI – SIMulation der PHarmakOkinetik im Innenohr

Innenohrschwerhörigkeit gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Die Ergebnisse der derzeitigen medikamentösen Therapiestrategien insbesondere bei akuten Hör- oder Gleichgewichtsschädigungen bestehen aus einer intravenösen oder oralen systemischen Therapie mit verschiedenen Substanzklassen und sind unbefriedigend. Deshalb wird seit einigen Jahren in Grundlagenforschung und klinischer Anwendung die Strategie der lokalen Medikamentenapplikation an das Innenohr verfolgt. Medikamente werden an die Rundfenstermembran (RFM) gebracht, damit sie in das Innenohr diffundieren können. Um diese vielversprechende Therapieform in die klinische Prüfung überführen zu können, werden derzeit noch sehr viele Tierversuche zur Untersuchung der Pharmakokinetik im Innenohr bei verschiedenen Tierspezies, mit verschiedenen Medikamenten und für unterschiedliche Applikationsstrategien bzw. Drug-Delivery-Systeme durchgeführt. Diese Tierversuche stark zu reduzieren bzw. sogar zu ersetzen, ist das Anliegen des vom BMBF geförderten Projekts SIMPHONI. Tierversuche sollen durch Computersimulationen ersetzt werden. Dazu werden realistische Modelle der 3D-Pharmakokinetik im Innenohr erarbeitet, in Software implementiert und validiert.

Aufgrund der geringen Flüssigkeitsvolumina und der damit verbundenen speziellen Probleme bei der Probenentnahme aus den Innenohrflüssigkeiten können Computersimulationen entscheidend zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse aus notwendigen Tierexperimenten zur Pharmakotherapie des Innenohres beitragen. Bisher wurden Tierexperimente für jedes neue Medikament, für jede Applikationsmethode (Drug-Delivery-System) und für unterschiedliche Applikationsszenarien (kontinuierlich, »single-shot«, wiederholte Applikation) durchgeführt. Hier können Computersimulationen die Anzahl der Tierversuche drastisch reduzieren.

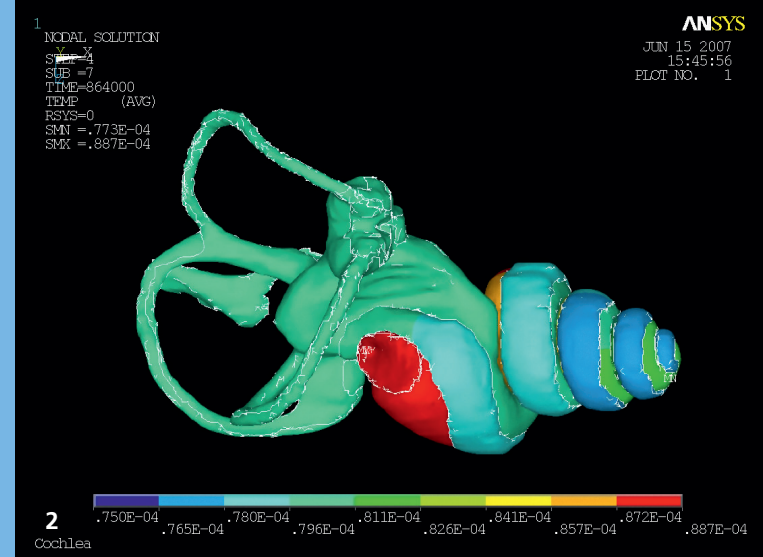
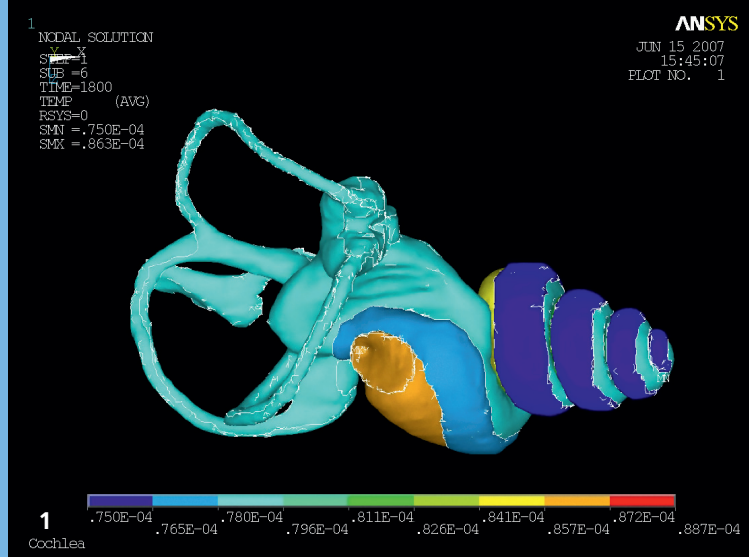
Fraunhofer-Institut für Techno- und Wirtschaftsmathematik ITWM

Fraunhofer-Platz 1
67663 Kaiserslautern

Kontakt

Dr. Norbert Siedow
Telefon +49 631 31600-42 47
norbert.siedow@itwm.fraunhofer.de

www.itwm.fraunhofer.de



**Konzentrationsverteilung
 in der Cochlea für zwei
 unterschiedliche Applika-
 tionsstrategien:**

- 1 **kurzzeitige Applikation
 (30 min)**
- 2 **kontinuierliche Applika-
 tion (10 Tage)**

Wird beispielsweise die Pharmakokinetik ähnlicher Substanzklassen untersucht, so ist eine hundertprozentige Einsparung von Tierversuchen absehbar. Neue Drug-Delivery-Systeme am Innenohr werden üblicherweise im Tierversuch nach der »Trial-and-Error-Methode« untersucht, ohne Vorstellungen über initial zu verwendende Konzentrationen zu haben. Der Einsatz von Computersimulationen ermöglicht eine bessere Versuchsplanung und vermeidet unnötige Experimente. Unterschiedliche Applikationsszenarien kommen vollständig ohne Tierversuche aus. Sind die Stoffparameter bekannt, so kann die Computersimulation durch Änderung der bekannten Cochlea-Geometrie für eine andere Spezies (oder den Menschen) durchgeführt werden, ohne dass es dafür neuer Tierversuche bedarf. Neue Probenentnahmetechniken, die nur mithilfe von Computersimulationen interpretiert werden können, reduzieren Tierversuche deutlich.

Das Projekt wird vom ITWM als Koordinator, der Klinik für HNO-Heilkunde am Universitätsklinikum in Tübingen und der Firma Micro Carrier Systems in Neuss bearbeitet. Inhalt des Teilprojekts des ITWM ist die Modellierung der Diffusionsprozesse im Innenohr und die Erstellung einer dreidimensionalen Cochlea-Geometrie, die nur in enger Zusammenarbeit mit der HNO-Klinik Tübingen erfolgen kann. Die Implementierung der Modelle, Testrechnungen und die Identifikation der für die Simulation notwendigen Stoffparameter (aus mathematischer Sicht ein inverses Problem) ist Aufgabe des ITWM. Da pharmakokinetische Untersuchungen am Menschen, wie in der Phase I der klinischen Prüfung üblich, am Innenohr nicht durchgeführt werden können, ist es anzustreben, die Vorhersagen aus den Computersimulationen für die Planung von Phase I-II-Studien zu nutzen. In diesem Rahmen sollen durch die Entwicklung des Computermodells Tierversuche vollständig ersetzt werden. Simulationen sollten langfristig systematisch in das Zulassungsverfahren für neue Medikamente des Innenohres und neue Applikationsmethoden am Innenohr einbezogen werden.

Das Projekt wird gefördert durch:



Projektpartner

Eberhard-Karls-Universität
UKT
 Universitätsklinikum Tübingen

MCS
 Micro Carrier Systems GmbH

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde / Hörforschungszentrum am Universitätsklinikum Tübingen

MCS Micro Carrier Systems GmbH, Neuss